

· 综 述 ·

MicroRNA 在非酒精性
脂肪性肝病发病过程中作用的研究进展

何占娣, 刘迎娣

[摘要] 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小的非编码 RNA, 参与机体的生理和病理反应。非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。近年来, 有报道称 miRNA 在肝脏炎症、纤维化和硬化中发挥了一定的作用, 尤其是在 NAFLD 发生发展过程中, miRNA 表达特点、致病机制、临床诊治中的意义等方面引起了较大关注, 故本文对此进行综述。

[关键词] 非编码 RNA; 非酒精性脂肪性肝病; 致病机制; 纤维化

[中国图书资料分类号] R575

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)04-0374-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.024

Progress of microRNA in the development of non-alcoholic fatty liver disease

HE Zhan-di, LIU Ying-di*

Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: liuyingdi301@sina.com

[Abstract] MicroRNA is small non-coding RNA that participates in physiological and pathological reactions in human body. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to the clinical pathological syndrome mainly characterized by diffuse bulbous steatosis of hepatocytes. Recently, it has been reported that microRNA plays a certain role in liver inflammation, fibrosis and sclerosis, especially in the development of NAFLD. It has attracted considerable attention in the aspects of microRNA expression characteristics, pathogenesis, significance in clinical diagnosis and treatment of NAFLD. Therefore, this article reviews those recent advances.

[Key words] non-coding RNA; non-alcoholic fatty liver disease; pathogenesis; fibrosis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 包括单纯性脂肪肝 (simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化^[1-2]。NAFLD 的患病率呈逐年上升趋势, NAFLD 患者占全球总人口的 25%~45%^[1-2], 在肥胖症、糖尿病或代谢综合征人群中, NAFLD 的患病率高达 70%~90%^[1-2]。目前, 该病已成为严重威胁人类健康的常见疾病之一。有报道称 NAFLD 相关的肝硬化仍无有效的治疗措施, 肝移植是其最终选择^[1]。故探究 NAFLD 的发病机制并寻找有效的治疗潜在靶点成为研究者们关注的焦点。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小的非编码 RNA, 大小约为 20~25 个核苷酸, 与信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 靶向结合后形成 RNA 诱导的沉默复合体, 进而抑制 mRNA 翻译或促进其降解, 在转录后水平调控基因表达^[3]。miRNA 参与了人体内几乎所有的生理和病理过程,

包括细胞的分化和增殖、信号转导、炎症和免疫反应、物质代谢、病毒宿主相互作用以及肿瘤的发生^[3]。miRNA 可能是某些疾病发生、发展过程中的重要节点, 也可能是诊断这些疾病的潜在标志物以及治疗的潜在靶点^[3]。在过去的 20 年中, miRNA 在肝脏炎症、纤维化和硬化中扮演的角色已经被广泛描述^[4]。本文就 miRNA 在 NAFLD 中的异常表达情况、致病作用、潜在的临床应用以及有待解决的问题作一综述。

1 miRNA 参与 NAFLD 的发病过程

与健康对照者相比, NAFLD 患者体内多种 miRNA 的表达出现异常 (上调或下调), 详见表 1。当 miRNA 表达上调或下调时, 其对靶点蛋白合成的抑制作用增强或减弱, 导致靶点蛋白的合成减少或增加, 若靶点蛋白恰好又参与肝脏脂肪代谢和转运, 则会引起肝脏脂肪代谢和转运障碍, 进而导致 NAFLD 的发生。

2 miRNA 在 NAFLD 发病机制中的作用

在 NAFLD 的发病机制中, SFL 向 NASH、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化发展的潜在机制

[作者单位] 100853 北京, 中国人民解放军总医院第一医学中心消化科 (何占娣、刘迎娣)

[通信作者] 刘迎娣, E-mail: liuyingdi301@sina.com

表 1 NAFLD 中表达异常的 miRNA
Table 1 Abnormal expression of miRNA in NAFLD

miRNA	样品来源	研究实验组 / 对照组病例数或样本数	表达异常	靶点蛋白	参考文献
miRNA-9	人血清	53/52	上调	Onecut2; SIRT1	5
miRNA-15b	人血清	-	上调		6
miRNA-16	人血清	-	上调		7
miRNA-17	人肝组织	15/15	下调		8
miRNA-19	人血清	-	上调		9
miRNA-21	人肝组织和血清	-	上调	PPAR α ; TGF β ; PTEN	10
miRNA-21	人肝组织	-	下调	HMGCR; FABP7	11
miRNA-27b	人血清	20/20	上调		12
miRNA-30b	人肝组织	-	下调	ITGAX; FABP4	13
miRNA-30c	人血清	80/80	上调		14
miRNA-31	人肝组织	15/15	上调		8
miRNA-33a	人肝组织	84/-	上调	ABCA1; ABCA2	15
miRNA-33a	人肝组织	-	下调		11
miRNA-34a	人肝组织和血清	-	上调	SIRT1; HNF4a; PPAR α	11
miRNA-99a	人血清	20/20	下调		16
miRNA-103	人肝组织和血清	-	上调	Cav1	17
miRNA-103a	人肝组织	15/15	上调		18
miRNA-106b	人肝组织	15/15	上调		18
miRNA-107	人肝组织	-	上调	Cav1	17
miRNA-122	人血清	-	上调		19
miRNA-122	人肝组织	-	下调	ACC2; HAMP; FAS; HMGCR; SREBP1c; SREBP2; HIF1a; Vimentin; MAP3K3	19
miRNA-125b	人血清	-	上调		9
miRNA-139-5p	人肝组织	-	下调	TNF- α	13
miRNA-144	人肝组织	84/-	上调	ABCA1	15
miRNA-146b	人血清	-	下调	IRAK1; TRAF6	20
miRNA-146b	人肝组织	10/10	上调		21
miRNA-150	人肝组织	15/15	上调		8
miRNA-155	人肝组织和血清	-	下调	LXR α	22
miRNA-181d	人血清	20/20	下调		16
miRNA-182	人肝组织	15/15	上调	FOXO3	8
miRNA-183	人肝组织	15/15	上调		8
miRNA-192	人肝组织	-	下调		9
miRNA-192-5p	人肝组织和血清	-	上调		9
miRNA-197	人血清	20/20	下调		16
miRNA-199	人肝组织	-	上调	Cav1; PPAR α	23
miRNA-200a/b/c	人肝细胞系	15/15	上调	ZEB1; CDH1; EZH2; IRP1	8, 21
miRNA-214	人肝组织	-	上调		24
miRNA-219a	人肝组织	15/15	下调		8
miRNA-221	人肝组织	28/18	下调		25
miRNA-223	人血清	-	上调	IRP1	26
miRNA-224	人肝组织	15/15	上调		8
miRNA-331	人血清	80/80	上调		14
miRNA-375	人血清	-	上调		9
miRNA-378i	人肝组织	15/15	下调		8
miRNA-422a	人肝组织	-	下调		13
miRNA-451	人血清	-	上调		27
miRNA-451	人肝组织	9/8	下调	AMPK/AKT	28
miRNA-576	人肝组织	15/15	下调	RAC1	18
miRNA-590	人肝组织	15/15	下调		8
miRNA-892a	人肝组织	15/15	上调		18
miRNA-1290	人血清	20/20	上调		12

注：-，数据未获取

均未完全阐明。传统的“二次打击”学说已获得广泛认可。“第一次打击”主要是肥胖症、糖尿病、代谢综合征等伴随的胰岛素抵抗，导致肝细胞内脂肪过量沉积；“第二次打击”是脂肪过量

沉积的肝细胞发生氧化应激，导致线粒体功能障碍，炎症介质产生和释放，肝星状细胞激活，进而引起肝细胞损伤、肝脏炎症和纤维化^[29]。近年来，随着与 NAFLD 的发病机制密切相关的因素越来越

多地被发现,“二次打击”学说已被“多次打击”学说所取代^[29]。“多次打击”包括胰岛素抵抗、脂肪组织功能障碍、线粒体功能障碍、内质网应激、饮食因素、铁超载、肠道微生态失衡、慢性炎症状态以及遗传学和表观遗传学因素。在表观遗传学因素中,又以对 miRNA 的研究最为深入。以下是在 NAFLD 发生、发展过程中发挥重要作用的相关 miRNA 的总结。

2.1 miRNA-34a 研究发现 NAFLD 小鼠模型和 NAFLD 患者的肝组织和血清中 miRNA-34a 表达均上调(见表1)。miRNA-34a 的主要靶点蛋白是 Sirtuin 1 (SIRT1), SIRT1 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptors α , PPAR α) 和肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR), 或者抑制 PPAR γ 的共激活物 1a、甾醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c) 和法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 等转录因子维持脂代谢平衡。NAFLD 患者 miRNA-34a 表达上调导致 SIRT1 合成减少^[31], 而抑制 miRNA-34a 表达则能恢复 SIRT1 的合成, 从而激活腺苷一磷酸激活的蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 和 PPAR α , 促进脂肪的分解代谢。

2.2 miRNA-122 miRNA-122 是肝脏中最丰富的 miRNA, 在肝脏生理和脂肪代谢中发挥重要作用^[32]。miRNA-122 可与人体内多种重要的脂肪代谢酶相互作用, 比如乙酰辅酶 A 羧化酶 2 (acetyl co-enzyme A carboxylase 2, ACC2) 和 SREBP^[33]。与健康对照者相比, NAFLD 患者肝组织 miRNA-122 表达下调^[9], 血清 miRNA-122 表达上调^[9]。尽管结果相反, 但 miRNA-122 与 NAFLD 发病机制的关系已得到确切的证实。研究发现抑制 NAFLD 小鼠模型 miRNA-122 表达可以减轻肝脏脂肪变性, 降低血浆胆固醇水平, 这与降低肝脏甾醇和脂肪酸合成速率以及激活 AMPK 介导的脂肪分解代谢有关^[34]。此外, 体外细胞实验还证实 miRNA-122 通过靶向脯氨酸 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$ 调节肝星状细胞增殖及胶原蛋白合成^[35], 进而引起肝纤维化的发生、发展。

2.3 miRNA-155 在 NAFLD 患者中, 促进脂肪合成的因子如 CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α)、C/EBP β 、PPAR γ 和 LXR α ^[36], 促进纤维化的因子如血小板衍生生长因子、SMAD3 和 C/EBP β ^[37], 抑制肿瘤的因子如细胞因子信号抑制因子 1 均可引起 miRNA-155 表达异常^[38]。在 NAFLD 动物模

型中, 则呈现出相互矛盾的结果。例如, 高脂饮食饲喂 miRNA-155 表达缺陷小鼠模型出现肝脏脂肪变性加重^[38], 而蛋氨酸-胆碱缺乏饮食饲喂 miRNA-155 基因敲除小鼠模型则出现肝脏脂肪变性减轻, 而且不伴有肝脏损伤或炎症^[37]。这些结果提示, miRNA-155 在肝病患者中可能发挥不同的作用^[37]。

3 miRNA 在 NAFLD 诊断中的作用

如表1所示, 与健康对照者相比, NAFLD 患者血清或肝组织的多种 miRNA 表达异常(上调或下调)。此外, 不同阶段的 NAFLD 患者(包括 SFL、NASH、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化), 血清或肝组织 miRNA 的表达水平也是不同的。因此, 这些表达异常的 miRNA 可以作为 NAFLD 诊断和分期的潜在生物标志物。

3.1 miRNA-34a 多项研究表明, 与健康对照者相比, NAFLD 患者血清和肝组织 miRNA-34a 表达上调^[33]。此外, 不同阶段的 NAFLD 患者, 血清 miRNA-34a 表达水平也不同, miRNA-34a 表达水平与血清转氨酶水平、肝脏脂肪变性程度、炎症活动度分级和纤维化分期均呈现正相关^[33]。

3.2 miRNA-122 与 miRNA-34a 相似, miRNA-122 也被证明有可作为 NAFLD 诊断和分期生物标志物的潜力。与健康对照者相比, NAFLD 患者血清 miRNA-122 水平升高^[33], 远早于血清转氨酶水平升高的时间^[39]。此外, miRNA-122 作为生物标志物也可以扩展应用到 NAFLD 的分期中^[9]。

3.3 miRNA-192 NAFLD 小鼠模型血清 miRNA-192 水平与 NAFLD 特征性病理改变的严重程度呈现正相关^[40]。另外, 与健康对照者相比, NAFLD 患者血清 miRNA-192 表达上调已被证实^[9]。此外, 还有研究表明, 血清 miRNA-122 和 miRNA-192 的水平呈现高度正相关^[9]。

3.4 miRNA 组合 除对单个 miRNA 的检测, 对多个 miRNA 的联合检测(包含 miRNA-122-5p、miRNA-1290、miRNA-27b-3p 和 miRNA-192-5p)在 NAFLD 诊断方面显示出更高的准确性^[12]。此外, 另一联合检测(包含 miRNA-122、miRNA-192、miRNA-19a、miRNA-19b、miRNA-125b 和 miRNA-375)也有较高的准确性^[9]。

4 miRNA 在 NAFLD 治疗中的作用

如前所述, miRNA 在 NAFLD 发生、发展的不同阶段(从 SFL 到 NASH、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化)均发挥重要作用, 因此也成为

NAFLD 治疗的潜在靶点^[41]。基于 miRNA 的治疗方案已经在 NAFLD 动物模型中广泛开展,疗效确切的方案甚至已经进入到临床试验阶段。

4.1 miRNA-34a miRNA-34a 的拮抗剂 circRNA_0046366 能够抑制 miRNA-34a 的活性,使 PPAR α 信号通路恢复正常,应用于 NAFLD 小鼠模型后,肝脏脂肪变性获得改善^[42]。而另一项将 miRNA-34 的模拟物 (MRX34) 用于原发性肝癌治疗的 I 期临床试验 (ClinicalTrials.gov 注册号: NCT01829971) 却由于严重的免疫相关不良事件而提前终止^[43]。

4.2 miRNA-103 和 miRNA-107 在肥胖小鼠模型中,miRNA-103 和 miRNA-107 表达上调,应用 miRNA-103/miRNA-107 的拮抗剂,能够使靶点蛋白 caveolin1 (胰岛素受体的关键介质) 的合成恢复正常,减轻胰岛素抵抗^[19]。但是,另有两项正在进行的临床试验 (ClinicalTrials.gov 注册号: NCT02826525 和 NCT02612662) 显示,Regulus 公司开发的治疗 NAFLD 和 2 型糖尿病的 miRNA-103/miRNA-107 拮抗剂 (RG-125/AZD4076) 疗效并不令人满意^[43]。

4.3 miRNA-122 miRNA-122 也是 NAFLD 治疗的潜在靶点。miRNA-122 在肝组织中高度表达,在肝脏的发育、分化过程中扮演重要角色^[44]。过表达 miRNA-122 可以抑制 YY1-FXR-SHP 调节轴,减少肝内甘油三酯的合成^[44]。但是,miRNA-122 也是 HCV 复制的重要因子,过表达 miRNA-122 治疗脂肪肝的同时,也促进了 HCV 的复制^[45]。

5 尚待解决的问题

随着研究的不断拓展,NAFLD 中表达异常的 miRNA 越来越多地被发现,其影响人体脂肪代谢和转运的机制越来越清楚,基于 miRNA 的诊断试剂和治疗药物正在开发当中。但是,miRNA 代表了一种基因表达调控的新方法,与其他新方法类似,在临床应用之前,首先要解决该方法本身存在的一些问题。

5.1 miRNA 下游的靶点不具有惟一性 miRNA 下游的靶点不是惟一的,单个 miRNA 可以调控几十个甚至数百个基因表达^[4]。调节某个 miRNA 的表达会影响下游多个靶点蛋白的合成,这些靶点蛋白的生物学效应可能是相互抵消的,最终显示不出疗效^[43]。即使这些效应没有相互抵消,其中一些效应确实是我们需要的,但另一些效应也可能是对机体有害的。

5.2 miRNA 对下游靶点的调节具有相互性 在疾病的发病过程中,miRNA 与靶点之间经常存在相

互调节的现象,我们称之为“反馈环”。例如,miRNA-17-5p 可以靶向翻译 PPAR α 的 mRNA,抑制其合成。反过来,PPAR α 可以结合 miRNA-17-5p 的启动子,促进其表达。通过人工干预过表达 miRNA-17-5p,虽然能使 PPAR α 合成减少,但反过来也会使自身的表达下调^[46]。

5.3 miRNA 药物不具器官/细胞靶向性 动物模型研究表明静脉注射 miRNA 模拟物/抑制剂是一种有价值的疗法。但是,这些小分子药物进入机体后,并不会靶向特定的器官/细胞,在修复靶器官/细胞功能的同时,也会对正常的器官/细胞造成损伤。此外,这些小分子药物如果未经适当的修饰,进入机体后会引起强烈的免疫反应,造成广泛的免疫损伤^[43]。

5.4 miRNA 药物的理化性状具有不稳定性 miRNA 的模拟物/抑制剂均为小分子物质,大小约为 20~25 个核苷酸,需要在超低温环境中才能保持正常的理化性状和生物学功能。脱离了超低温环境后,其理化性状是不稳定的,很容易在短时间内降解,失去生物学功能。如何提高 miRNA 药物稳定性,使其能够在常规条件下长期储存,是有待解决的一大难题^[43]。

6 小 结

近年来,有大量的研究关注了 miRNA 在不同阶段 NAFLD 中发挥的作用。这些研究包括应用微阵列芯片技术的基因表达数据,应用下一代测序技术的动物模型和人体标本数据,以及应用原位杂交和传感器技术的细胞表型数据。基于这些研究,本文综述了 miRNA 在 NAFLD 中的表达异常、致病作用、潜在的临床应用以及尚待解决的问题。miRNA 在 NAFLD 发病机制中的作用已经得到了充分的证实,因此,其作为 NAFLD 诊断的生物标志物或治疗的潜在靶点是有根据的。由于 miRNA 表达异常只是 NAFLD 等慢性多因素疾病的致病因素之一,因此,大多数 miRNA 的调节作用也是有限的。实际上,多数 miRNA 仅在疾病的发病过程中扮演着“精密调谐器”的角色。此外,它们也缺乏器官/细胞特异性。尽管如此,许多研究人员相信,只要不断提高对它们在相关疾病中所扮演角色的认知,miRNA 终将会给这些疾病的治疗带来新的希望。

【参考文献】

- [1] Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11):686-690.
- [2] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and

- management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. *Hepatology*, 2012, 55:2005–2023.
- [3] Silwal P, Kim YS, Jo EK, *et al.* The roles of microRNAs in regulation of autophagy during bacterial infection [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019.
 - [4] Gjorgjieva M, Sobolewski C, Dolicka D, *et al.* miRNAs and NAFLD: from pathophysiology to therapy [J]. *Gut*, 2019.
 - [5] Ao R, Wang Y, Tong J, *et al.* Altered microRNA-9 expression level is directly correlated with pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease by targeting Oneuc2 and SIRT1 [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:3804–3819.
 - [6] Du J, Niu X, Wang Y, *et al.* MiRNA-146a-5p suppresses activation and proliferation of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis through directly targeting Wnt1 and Wnt5a [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16163.
 - [7] Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, *et al.* Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23937.
 - [8] Leti F, Malenica I, Doshi M, *et al.* High-throughput sequencing reveals altered expression of hepatic microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease-related fibrosis [J]. *Transl Res*, 2015, 166(3):304–314.
 - [9] Pirola CJ, Fernandez Gianotti T, Castano GO, *et al.* Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis [J]. *Gut*, 2015, 64(5):800–812.
 - [10] Rodrigues PM, Afonso MB, Simao AL, *et al.* miRNA-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4):e2748.
 - [11] Braza-Boils A, Mari-Alexandre J, Molina P, *et al.* Deregulated hepatic microRNAs underlie the association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease [J]. *Liver Int*, 2016, 36(8):1221–1229.
 - [12] Tan Y, Ge G, Pan T, *et al.* A pilot study of serum microRNAs panel as potential biomarkers for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105192.
 - [13] Latorre J, Moreno-Navarrete JM, Mercader JM, *et al.* Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(4):620–630.
 - [14] Zarrinpar A, Gupta S, Maurya MR, *et al.* Serum microRNAs explain discordance of non-alcoholic fatty liver disease in monozygotic and dizygotic twins: a prospective study [J]. *Gut*, 2016, 65(9):1546–1554.
 - [15] Vega-Badillo J, Gutierrez-Vidal R, Hernandez-Perez HA, *et al.* Hepatic miRNA-33a/miRNA-144 and their target gene ABCA1 are associated with steatohepatitis in morbidly obese subjects [J]. *Liver Int*, 2016, 36:1383–1391.
 - [16] Celikbilek M, Baskol M, Taheri S, *et al.* Circulating microRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(8):613–620.
 - [17] Trajkovski M, Haussler J, Soutschek J, *et al.* MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2011, 474(4):649–653.
 - [18] Soronen J, Yki-Jarvinen H, Zhou Y, *et al.* Novel hepatic microRNAs upregulated in human nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(1):pii:e12661.
 - [19] Povero D, Eguchi A, Li H, *et al.* Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e113651.
 - [20] Jiang W, Liu J, Dai Y, *et al.* MiRNA-146b attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(5):933–943.
 - [21] Feng YY, Xu XQ, Ji CB, *et al.* Aberrant hepatic microRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(6):1983–1997.
 - [22] Wang L, Zhang N, Wang Z, *et al.* Decreased miRNA-155 level in the peripheral blood of non-alcoholic fatty liver disease patients may serve as a biomarker and may influence LXR activity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6):2239–2248.
 - [23] Li B, Zhang Z, Zhang H, *et al.* Aberrant miR199a-5p/caveolin1/PPARalpha axis in hepatic steatosis [J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 53:393–403.
 - [24] Jin X, Chen YP, Kong M, *et al.* Transition from hepatic steatosis to steatohepatitis: unique microRNA patterns and potential downstream functions and pathways [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(2):331–340.
 - [25] Lendvai G, Jarmay K, Karacsony G, *et al.* Elevated miR-33a and miR-224 in steatotic chronic hepatitis C liver biopsies [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41):15343–15350.
 - [26] Shpileva S, Pogribna M, Cozart C, *et al.* Interstrain differences in the progression of nonalcoholic steatohepatitis to fibrosis in mice are associated with altered hepatic iron metabolism [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(12):1235–1242.
 - [27] Yamada H, Suzuki K, Ichino N, *et al.* Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 424:99–103.
 - [28] Hur W, Lee JH, Kim SW, *et al.* Downregulation of microRNA-451 in non-alcoholic steatohepatitis inhibits fatty acid-induced proinflammatory cytokine production through the AMPK/AKT pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64:265–276.
 - [29] Videla LA, Rodrigo R, Araya J, *et al.* Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(12):555–558.
 - [30] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis [J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1836–1846.
 - [31] Wu T, Liu YH, Fu YC, *et al.* Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2014, 44(4):410–418.
 - [32] Deng XG, Qiu RL, Wu YH, *et al.* Overexpression of miRNA-122 promotes the hepatic differentiation and maturation of mouse ESCs through a miRNA-122/FoxA1/HNF4a-positive feedback loop [J]. *Liver Int*, 2014, 34(2):281–295.
 - [33] Salvoza NC, Klinzing DC, Gopez-Cervantes J, *et al.* Association of circulating serum miR-34a and miR-122 with dyslipidemia among patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153497.
 - [34] Esau C, Davis S, Murray SF, *et al.* miRNA-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(2):87–98.
 - [35] Li J, Ghazwani M, Zhang Y, *et al.* miRNA-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3):522–528.
 - [36] Virtue A, Johnson C, Lopez-Pastrana J, *et al.* MicroRNA-155 deficiency leads to decreased atherosclerosis, increased white adipose tissue obesity, and non-alcoholic fatty liver disease: a novel mouse model of obesity paradox [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(4):1267–1287.
 - [37] Csak T, Bala S, Lippai D, *et al.* MicroRNA-155 deficiency attenuates liver steatosis and fibrosis without reducing inflammation in a mouse model of steatohepatitis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129251.

- [38] Miller AM, Gilchrist DS, Nijjar J, *et al.* MiRNA-155 has a protective role in the development of non-alcoholic hepatosteatosis in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72324.
- [39] Yamada H, Ohashi K, Suzuki K, *et al.* Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 446:267-271.
- [40] Tryndyak VP, Latendresse JR, Montgomery B, *et al.* Plasma microRNAs are sensitive indicators of inter-strain differences in the severity of liver injury induced in mice by a choline- and folate-deficient diet [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 262(1):52-59.
- [41] Vienberg S, Geiger J, Madsen S, *et al.* MicroRNAs in metabolism *Acta physiologica* [J]. Oxford, England 2017, 219:346-361.
- [42] Guo XY, Sun F, Chen JN, *et al.* CircRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(3):323-337.
- [43] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203-222.
- [44] Wu GY, Rui C, Chen JQ, *et al.* MicroRNA-122 inhibits lipid droplet formation and hepatic triglyceride accumulation via Yin Yang 1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4):1651-1664.
- [45] Su Q, Kumar V, Sud N, *et al.* MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129:54-63.
- [46] Du WW, Liu F, Shan SW, *et al.* Inhibition of dexamethasone-induced fatty liver development by reducing miRNA-17-5p levels [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(7):1222-1233.

(2019-06-10 收稿 2019-08-05 修回)
(本文编辑 闫晶晶)

直接抗病毒药物对儿童慢性丙型肝炎的治疗进展

王福川, 董 漪, 张 敏

[摘要] 聚乙二醇干扰素 α -2a 或 α -2b 联合利巴韦林是目前治疗儿童慢性丙型肝炎的标准方案。该方案最早应用于成人, 对 HCV 的有效率仅约 50%, 并且对于儿童 HCV 的治疗有效率最高也只得 70%。近年来, 直接作用于 HCV 基因靶点的抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 不断被研发出来, 对 HCV 的治疗起到质的飞跃, 但该类药物在儿童 HCV 治疗中的应用大多处在临床试验阶段。本文通过对目前 DAAs 在儿童慢性丙型肝炎中的研究进展作一综述, 以期对 HCV 患儿的临床治疗提供参考依据。

[关键词] 慢性丙型肝炎; 儿童; 直接抗病毒药物

[中国图书资料分类号] R512.63

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)04-0379-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.025

Progress of direct-acting antiviral agents in the treatment of children with chronic hepatitis C

WANG Fu-chuan, DONG Yi, ZHANG Min*

Center for Diagnosis, Treatment and Research of Adolescent Liver Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: gcmw2001@163.com

[Abstract] Pegylated interferon α -2a or α -2b combined with ribavirin is the standard regimen for the treatment of children with chronic hepatitis C. This regimen is first applied to adults, and the effective rate to HCV is about 50%, the effective rate to HCV in children is only 70%. In recent years, many direct-acting antiviral agents (DAAs) directly targeting HCV genes have been developed and made great progress in treatment of HCV. The application of DAAs in the treatment of HCV among children is mostly at the stage of clinical trials. This article reviews the research progress of DAAs in children with chronic hepatitis C in order to provide reference for clinical treatment of children with HCV.

[Key words] chronic hepatitis C; children; DAAs

目前全世界有 1.15 ~ 1.85 亿人感染 HCV, 15 岁以下 HCV 感染者超过 1100 万人, 其中 600 多

万患者患有病毒血症^[1-3], 全球每年有 300 ~ 400 万新感染 HCV 患者^[4], 约有 6 万例患者为新出生婴儿, 并且数量呈现逐渐上升趋势。我国约有 1000 万人感染 HCV, 中国 1 ~ 15 岁儿童中抗-HCV 阳性率为 1.33%^[5]。直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral

[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心
青少年肝病诊疗与研究中心 (王福川、董漪、张敏)
[通信作者] 张敏, E-mail: gcmw2001@163.com